1 0. 03.00

09/913597 TINL 00/00102

KONINKRIJK DER

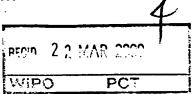


NCOO/102 NEDERLANDEN

14/9

Bureau voor de Industriële Eigendom





## **Best Available Copy**

Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 18 februari 1999 onder nummer 1011339, ten name van:

Jozef Reinier Cornelis JANSEN

te Noordwijkerhout en

Johannes Jacobus SCHREUDER

te Varese, Italië

een aanvrage om octrooi werd ingediend voor:

"Werkwijze en inrichting voor het bepalen van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 10 maart 2000.

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,

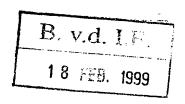
voor deze/

A.W. van der Kruk.

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## 10 1 1 3 3 9

#### UITTREKSEL



Voor het bepalen van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt wordt de ademhalingscyclus van de patiënt bepaald en wordt een indicator in de bloedbaan van de patiënt geïnjecteerd gedurende althans nagenoeg één ademhalingscyclus. Het verloop van de indicatorwaarde in de bloedbaan stroomafwaarts van de injectieplaats wordt gemeten over een aantal ademhalingscycli (n) en de geïnjecteerde hoeveelheid indicator wordt vastgesteld. Uit het gemeten verloop van de indicatorwaarde, de geïnjecteerde hoeveelheid en de beginwaarde van de indicator wordt de bloedstroomsterkte bepaald. Hiertoe wordt een eerste variatie van de indicatorwaarde gemeten over althans nagenoeg één ademhalingscyclus direct voorafgaand aan de injectie en wordt het verloop van de indicatorwaarde bepaald uit het verschil van het gemeten indicatorwaardeverloop en n maal de gemeten eerste variatie.

# 10 1 1 3 3 9

NL 2551-dV

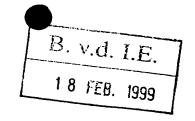
10

15

20

25

30



Werkwijze en inrichting voor het bepalen van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bepalen van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt, waarbij de ademhalingscyclus van de patiënt wordt bepaald en een indicator in de bloedbaan van de patiënt wordt geïnjecteerd gedurende althans nagenoeg één ademhalingscyclus, waarbij het verloop van de indicatorwaarde in de bloedbaan stroomafwaarts van de injectieplaats wordt gemeten over een aantal (n) ademhalingscycli en de geïnjecteerde hoeveelheid indicator wordt vastgesteld, waarbij uit het gemeten verloop van de indicatorwaarde, de geïnjecteerde hoeveelheid en de beginwaarde van de indicator in het bloed de bloedstroomsterkte wordt bepaald, alsmede op een inrichting voor het bepalen van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt.

De volgens deze werkwijze uitgevoerde meting staat bekend als een thermo-dilutiemeting, waarbij een catheter in de bloedbaan van de patiënt wordt ingebracht, via welke als indicator bijvoorbeeld een relatief koude vloeistof in het bloed wordt geïnjecteerd. Op dezelfde of een soort gelijke catheter is in de stromingsrichting van het bloed gezien stroomafwaarts van de injectieplaats een detector aangebracht, waarmee de temperatuur in het bloed kan worden gemeten. Op deze wijze kan een zogenaamde thermo-dilutiecurve worden bepaald, die het verloop van de temperatuur aangeeft. Aangezien de geïnjecteerde indicator hoeveelheid bekend is, kan uit de thermo-dilutiecurve de bloedstroomsterkte van het hart worden bepaald. Bij de bekende werkwijze geldt als voorwaarde dat de bloedstroomsterkte van het hart constant is. In de praktijk is evenwel gebleken, dat twee belangrijke verstoringen van de constant veronderstelde bloedstroomsterkte bestaan; enerzijds is dit de pulserende stroomsterkte ten gevolge van de hartactie en anderzijds

2 alle andere laagfrequente variaties in de stroomsterkte, die bijvoorbeeld worden veroorzaakt door beademing van de patiënt. De stroomsterktevariaties ten gevolge van de hartactie worden in het algemeen niet als verstorend ervaren voor toepassing van de thermo-dilutiemethode. Wanneer echter een patiënt door een beademingsapparaat wordt beademd, wordt de bloedstroomsterkte zodanig beïnvloed dat deze niet meer als constant mag worden beschouwd, maar een fluctuerend karakter heeft. Juist wanneer een patiënt door een beademingsapparaat wordt beademd is een nauwkeurige bepaling van 10 de gemiddelde bloedstroomsterkte zeer gewenst, aangezien deze waarde één van de criteria vormt voor het bewaken van de toestand van de patiënt. Uit onderzoekingen van onder andere J.R.C. Jansen et al, Intensive Care Med 1990, 16, blz. 422-425, is gebleken dat bij het bepalen van de bloed-15 stroomsterkte van het hart met behulp van de thermo-dilutiemethode de meetresultaten een spreiding van 65-125% van het gemiddelde kunnen vertonen. In NL-B-1 005 572 zijn een werkwijze en inrichting van de bovengenoemde soort beschreven, waarmee de nauwkeu-20 righeid van de thermo-dilutiemethode kan worden verbeterd, door de indicator precies over één ademhalingscyclus te injecteren. Door slechts één injectie over de duur van een ademhalingscyclus toe te passen, wordt een zelfde resultaat bereikt als door het gemiddelde te berekenen van een aantal thermo-dilutiemetingen volgens de conventionele methode, zoals onder andere beschreven in het bovengenoemde artikel. De uitvinding beoogt de werkwijze en inrichting van de in de aanhef genoemde soort verder te verbeteren. Hiertoe heeft de werkwijze volgens de uitvinding 30 het kenmerk dat een eerste variatie van de indicatorwaarde wordt gemeten over althans nagenoeg één ademhalingscyclus bij voorkeur direct voorafgaand aan de injectie en het verloop van de indicatorwaarde ten gevolge van de injectie wordt bepaald uit het verschil van het gemeten indicator-35 waardeverloop en n maal de gemeten eerste variatie. Op deze wijze wordt de nauwkeurigheid van de

3

10

15

20

25

30

35

thermo-dilutiemethode verder verbeterd, doordat de variatie in de indicatorwaarde over één ademhalingscyclus wordt verwijderd uit de meting van de indicatorwaarde over n ademhalingscycli. Hierdoor wordt elke cyclische variatie van de indicatorwaarde uit het meetresultaat verwijderd, zodat uitsluitend het verloop van de indicatorwaarde ten gevolge van de injectie wordt verkregen.

Bij voorkeur wordt een tweede variatie van de indicatorwaarde gemeten over althans nagenoeg één ademhalingscyclus bij voorkeur direct aansluitend op de meting van het verloop van de indicatorwaarde, waarbij het gemiddelde van de eerste en tweede variatie wordt bepaald, welk gemiddelde wordt gebruikt voor het bepalen van het verloop van de indicatorwaarde in plaats van de eerste variatie. Hierdoor wordt het voordeel bereikt, dat de nauwkeurigheid verder wordt verbeterd en tevens de invloed van langzame drift in de indicatorwaarde uit het meetresultaat wordt weggenomen.

Volgens een verdere uitvoeringsvorm wordt tevens een zogenaamde pulscontourmeting uitgevoerd, waarbij een arterieel bloeddruksignaal wordt gemeten. Het arteriële bloeddruksignaal is ongeveer evenredig met de bloedstroomsterkte zelf, indien wordt aangenomen dat de karakteristieke impedantie van het bloedvaatstelsel constant is. Aan deze voorwaarde wordt in de praktijk niet voldaan, omdat deze karakteristieke impedantie met een betrekkelijk grote tijdconstante varieert. Volgens de uitvinding is een nauwkeurige meting mogelijk, doordat het arteriële bloeddruksignaal wordt gemeten, waarbij over een periode overeenkomend met het aantal (n) ademhalingscycli de waarde van het slagvolume en de bloedstroomsterkte worden berekend over een hartslagperiode, waarbij het gemiddelde van de berekende waarden wordt bepaald, waarbij uit een vergelijking van de aldus berekende gemiddelde waarde van de bloedstroomsterkte en de uit het indicatorwaardeverloop bepaalde bloedstroomsterkte een evenredigheidsconstante wordt berekend, waarna met behulp van de berekende evenredigheidsconstante het slagvolume en de bloedstroomsterkte worden vermenigvuldigd.

Op deze wijze wordt als het ware het resultaat van de

thermo-dilutiemeting als ijking voor de pulscontourmeting gebruikt, waarna zonder volgende injecties door middel van de pulscontourmeting voortdurend de bloedstroomsterkte kan worden bewaakt. Desgewenst kan het bepalen van de bloedstroomsterkte uit het indicatorwaardeverloop door het

Opgemerkt wordt dat in het kader van de beschrijving en conclusies met de term ademhalingscyclus zowel een
natuurlijke ademhalingscyclus als een beademingscyclus wordt
aangeduid. Als indicator kan een koude vloeistof worden
gebruikt maar ook elke andere geschikte indicator, zoals een
zout- of glucose-oplossing of een kleurstof. Hoewel in het
beschreven voorbeeld een koude vloeistof als indicator wordt
gebruikt, kan dit derhalve ook een andere indicator zijn.

10

15

20

25

30

35

In fig. 1 is een inrichting voor het meten van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt weergegeven, die is voorzien van een verwerkingseenheid 1, die bijvoorbeeld kan zijn uitgevoerd als een PC met een geschikt programma. De verwerkingseenheid 1 is voorzien van een in/uitgang 2 voor het besturen van een schematisch aangeduid injectie-orgaan 3, waarmee een koude vloeistof in de bloedbaan van de patiënt kan worden geïnjecteerd. Hiertoe wordt op gebruikelijke wijze een thermo-dilutiecatheter in een bloedvat van een patiënt gebracht. De temperatuur van deze koude vloeistof wordt gemeten met een detector 4, die is aangesloten op een ingang 5 van een versterker 6 die is aangesloten op de verwerkingseenheid 7. Op enige afstand van de injectie-opening is de niet nader weergegeven catheter voorzien van een detector 7, waarmee de temperatuur van het bloed stroomafwaarts van de injectie-opening kan worden gemeten. De detector 7 is aangesloten op een ingang 8 van een versterker 9, waarvan het uitgangssignaal eveneens aan de verwerkingseenheid 1 wordt toegevoerd. Met behulp van de tot nu toe beschreven inrichting kan een zogenaamde thermodilutiecurve worden bepaald, waaruit op grond van de geinjecteerde hoeveelheid koude vloeistof en de temperatuur van deze vloeistof de bloedstroomsterkte van het hart worden berekend. Om de gemiddelde bloedstroomsterkte te kunnen bepalen zou een aantal injecties van koude vloeistof noodzakelijk zijn. Zoals in NL-B-1 005 572 is beschreven, is het mogelijk de thermo-dilutiecurve te bepalen door slechts één injectie over de duur van één ademhalingscyclus.

Hiertoe is de beschreven inrichting voorzien van

een detector 10 die via een versterker 11 op de verwerkingseenheid 1 is aangesloten. De detector 10 meet een van de
ademhalingscyclus afhankelijk signaal. Een dergelijke
detector kan bijvoorbeeld de kooldioxide-concentratie, de
luchtstroomsterkte, de temperatuur van de ademlucht of
dergelijke meten. De verwerkingseenheid 1 bestuurt nu het
injectie-orgaan 3 zodanig, dat één injectie van indicator
wordt uitgevoerd precies over de duur van één ademhalingscyclus en legt vervolgens gedurende een aantal n ademhalingscycli het concentratieverloop van de indicator vast.

In fig. 2 is een temperatuur/tijdgrafiek weergegeven, waarin de temperatuurverandering als funktie van de tijd is uitgezet. Door één gecontroleerde injectie over de duur van een ademhalingscyclus, wordt direct de gemiddelde bloedstroomsterkte gemeten en is het niet nodig een aantal metingen uit te voeren. In het voorbeeld van fig. 2 is de periode waarover het concentratieverloop wordt vastgelegd, aangeduid met T1. Deze periode loopt van t=4 tot t=12.

Bij een injectie van koude als indicator kan de volgende vergelijking geschreven worden

$$Q_i \rho_i S_i (T_b - T_i) = Q'_b \rho_b S_b \int \Delta T_b(t) dt$$

waarin  $Q_i$  het injectie volume,  $\rho$  de soortelijke warmte en S de soortelijke massa van (i) injectaat en (b) bloed respectievelijk, T temperatuur,  $Q'_b$  bloedstroomsterkte en  $\Delta T_b$  de verandering in temperatuur van het bloed door de injectie van koude vloeistof.

Herschikking van de formule laat zien hoe de bloedstroomsterkte berekend kan worden.

$$Q'_b = Q_i \frac{\rho_i S_i (T_b - T_i)}{\rho_b S_b \int \Delta T_b(t) dt}$$

Deze formule vormt de basis voor de meeste thermodilutie

30

25

10

20

7

"cardiac output" computers.

Uit onderzoek is gebleken, dat op deze wijze geen nauwkeurige meetresultaten kunnen worden bereikt, aangezien de pulserende stroomsterkte van het hart een fluctuerend karakter heeft ten gevolge van de ademhaling of beademing via een ventilator. Dit is schematisch weergegeven in fiq. 2. In het verloop van de temperatuur zit in dit geval ook een temperatuurvariatie, die niet wordt veroorzaakt door de injectie. Deze variatie wordt veroorzaakt door de ademhaling. Deze invloed van de ademhaling kan worden verwijderd, door het oppervlak onder de gemeten temperatuurcurve over precies één ademhalingscyclus te meten, bij voorkeur onmiddellijk voordat de injectie van de koude vloeistof plaatsvindt. Bij het in fig. 2 weergegeven voorbeeld vindt de injectie plaats op t=4 en wordt derhalve eerst het oppervlak A over de periode T2 gemeten. Op het tijdstip van de injectie t=4 start de bepaling van het oppervlak B onder de temperatuurcurve gedurende een heel aantal n ademhalingscycli tot t=12. Het oppervlak tengevolge van de injectie van de koude vloeistof is dan Area-Dil = B - n x A.

De bloedstroomsterkte wordt vervolgens berekend als:

$$Q'_b = Q_i \frac{\rho_i S_i (T_b - T_i)}{\rho_b S_b Area - Dil}$$

Voorts kan de invloed van langzame temperatuurdrift tengevolge van bijvoorbeeld verhoging of verlaging van de lichaamstemperatuur worden geëlimineerd, door zowel direct voor als direct na de injectie het temperatuurverloop over precies één ademhalingscyclus te meten. Deze situatie is in fig. 3 weergegeven. Hierbij wordt zowel het oppervlak A in de periode T2 als het oppervlak C in de periode T3 gemeten, zodat het oppervlak tengevolge van de injectie van de koude vloeistof wordt Area-Dil =  $B - n/2 \times (A + C)$ .

25

30

10

15

20

8

5

10

15

20

25

30

35

Met de beschreven inrichting en werkwijze kan derhalve de gemiddelde bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt met hoge nauwkeurigheid worden gemeten door slechts één injectie van indicator.

Volgens een bijzonder gunstige uitvoeringsvorm wordt de inrichting tevens voorzien van een detector 12 die via een versterker 13 op de verwerkingseenheid 1 is aangesloten. De detector 12 meet het arteriële bloeddruksignaal, bij voorbeeld in de lichaamsslagader. Het is op zichzelf bekend, dat uit dit arteriële bloeddruksignaal over één hartslag de niet gekalibreerde waarde van het slagvolume en de bloedstroomsterkte kan worden berekend. Dit is bijvoorbe eld beschreven in US-A-3 841 313. Bij de beschreven inrichting worden over de tijdsduur van de meting van de thermodilutiecurve de berekende waarden van de bloedstroomsterkte vastgelegd en wordt hiervan het gemiddelde bepaald. Door de aldus berekende waarde van de bloedstroomsterkte met de bloedstroomsterkte die door middel van de thermo-dilutiemethode is bepaald, wordt vervolgens door de verwerkingseenheid 1 een evenredigheidsconstante berekend. Vervolgens kunnen continue de berekende waarden voor het slagvolume en de bloedstroomsterkte die volgen uit het meten van de artriële bloeddruk met behulp van deze evenredigheidsconstante in nauwkeurige meetwaarden omgezet.

Desgewenst kan de verwerkingseenheid zo zijn geprogrammeerd, dat periodiek een thermo-dilutiebepaling op de beschreven wijze wordt uitgevoerd en kan een nieuwe evenredigheidsconstante worden vastgesteld.

Opgemerkt wordt dat de meetresultaten desgewenst op een beeldscherm 14 zichtbaar kunnen worden gemaakt. Voorts wordt opgemerkt, dat de thermo-dilutiemeting automatisch kan worden gestart dan wel door middel van het geven van een geschikt commando via bijvoorbeeld een toetsenbord 15.

De uitvinding is niet beperkt tot het in het voorgaande beschreven uitvoeringsvoorbeeld, dat binnen het kader der conclusies op verschillende manieren kan worden gevarieerd.

#### CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het bepalen van de bloedstroomsterkte van het hart van een patiënt, waarbij de ademhalingscyclus van de patiënt wordt bepaald en een indicator in de bloedbaan van de patiënt wordt geïnjecteerd gedurende althans nagenoeg één ademhalingscyclus, waarbij het verloop van de indicatorwaarde in de bloedbaan stroomafwaarts van de injectieplaats wordt gemeten over een aantal (n) ademhalingscycli en de geïnjecteerde hoeveelheid indicator wordt vastgesteld, waarbij uit het gemeten verloop van de indicatorwaarde, de geïnjecteerde hoeveelheid en de beginwaarde van de indicator in het bloed de bloedstroomsterkte wordt bepaald, met het kenmerk, dat een eerste variatie van de indicatorwaarde wordt gemeten over althans nagenoeg één ademhalingscyclus bij voorkeur direct voorafgaand aan de injectie en het verloop van de indicatorwaarde ten gevolge van de injectie wordt bepaald uit het verschil van het gemeten indicatorwaardeverloop en n maal de gemeten eerste variatie.

10

15

20

25

30

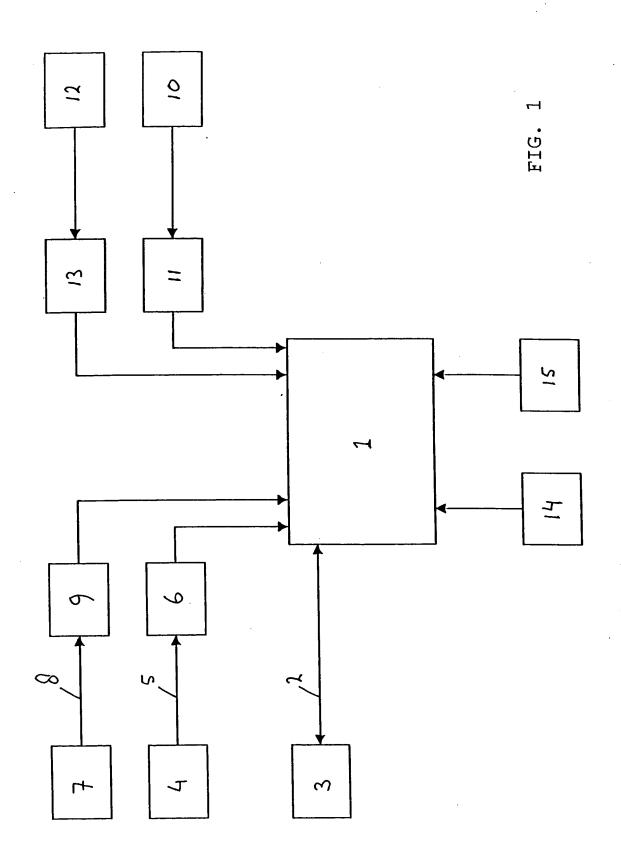
- 2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij een tweede variatie van de indicatorwaarde wordt gemeten over althans nagenoeg één ademhalingscyclus bij voorkeur direct aansluitend op de meting van het verloop van de indicatorwaarde, waarbij het gemiddelde van de eerste en tweede variatie wordt bepaald, welk gemiddelde wordt gebruikt voor het bepalen van het verloop van de indicatorwaarde in plaats van de eerste varatie.
  - 3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarbij het arteriële bloeddruksignaal wordt gemeten, waarbij over een periode overeenkomend met het aantal (n) ademhalingscycli de waarde van het slagvolume en de bloedstroomsterkte worden berekend over een hartslagperiode, waarbij het gemiddelde van de berekende waarden wordt bepaald, waarbij uit een vergelijking van de aldus berekende gemiddelde waarde van de bloedstroomsterkte en de uit het indicatorwaardeverloop

10 bepaalde bloedstroomsterkte een evenredigheidsconstante wordt berekend, waarna met behulp van de berekende evenredigheidsconstante het slagvolume en de bloedstroomsterkte worden vermenigvuldigd. 4. Werkwijze volgens conclusie 3, waarbij het 5 bepalen van de bloedstroomsterkte uit het indicatorwaardeverloop door het uitvoeren van een nieuwe injectie en het berekenen van de evenredigheidsconstante periodiek worden herhaald. 5. Inrichting voor het bepalen van de bloedstroom-10 sterkte van het hart van een patiënt, voorzien van een verwerkingseenheid met een besturingsuitgang voor het besturen van een injectie-orgaan, een eerste detector voor het meten van het verloop van een indicatorwaarde in de bloedbaan van de patiënt en een tweede detector voor het 15 bepalen van de ademhalingscyclus van de patiënt, waarbij de verwerkingseenheid is ingericht om het verloop van de indicatorwaarde in de bloedbaan stroomafwaarts van de injectieplaats te meten over een aantal (n) ademhalingscycli, de geïnjecteerde hoeveelheid indicator vast te 20 stellen en uit het gemeten verloop van de indicatorwaarde, de geïnjecteerde hoeveelheid en de beginwaarde van de indicator in het bloed de bloedstroomsterkte te bepalen, met het kenmerk, dat de verwerkingseenheid is ingericht om een eerste variatie van de indicatorwaarde te meten over althans 25 nagenoeg één ademhalingscyclus bij voorkeur direct voorafgaand aan de injectie van de indicator en het verloop van de indicatorwaarde ten gevolge van de injectie te bepalen uit het verschil van het gemeten indicatorwaardeverloop en n maal de gemeten eerste variatie. 30 6. Inrichting volgens conclusie 5, waarbij de verwerkingseenheid is ingericht om een tweede variatie van de indicatorwaarde te meten over althans nagenoeg één ademhalingscyclus bij voorkeur direct aansluitend op de meting van het verloop van de indicatorwaarde, waarbij de 35 verwerkingseenheid het gemiddelde van de eerste en tweede variatie bepaalt, welk gemiddelde wordt gebruikt voor het

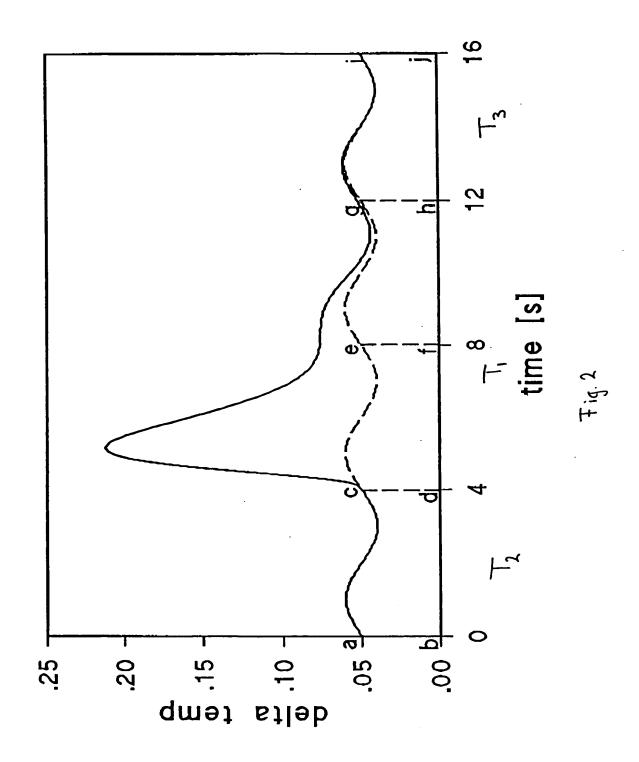
bepalen van het verloop van de indicatorwaarde in plaats van de eerste varatie.

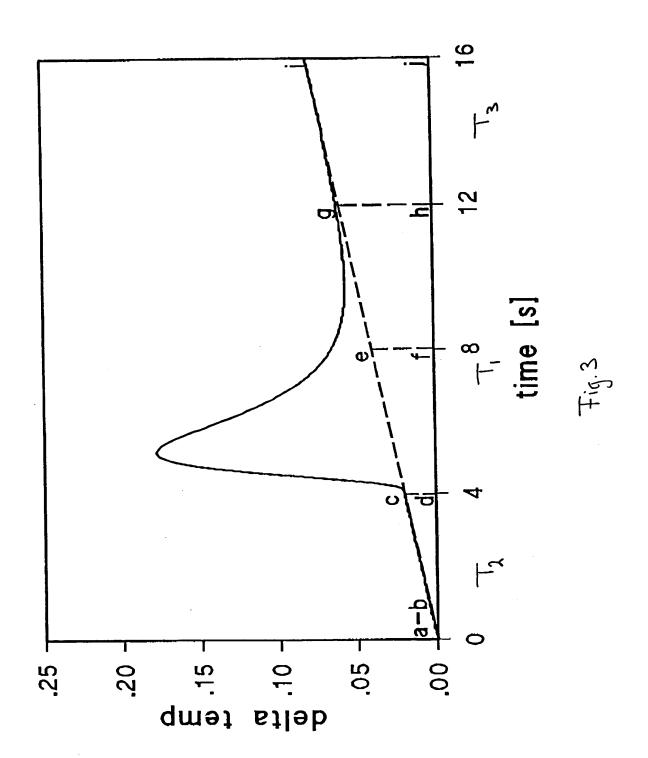
van een derde detector voor het bepalen van een arterieel

5 bloeddruksignaal, waarbij de verwerkingseenheid is ingericht om over een periode overeenkomend met het aantal (n) ademhalingscycli de waarde van het slagvolume en de bloedstroomsterkte te berekenen over een hartslagperiode, waarbij het gemiddelde van de berekende waarden wordt bepaald, waarbij de verwerkingseenheid de aldus berekende gemiddelde waarde van de bloedstroomsterkte en de uit het indicatorwaardeverloop bepaalde bloedstroomsterkte vergelijkt en een evenredigheidsconstante berekent, waarna de verwerkingseenheid het slagvolume en de bloedstroomsterkte, die uit het arteriële bloeddruksignaal worden berekend, vermenigvuldigt met de berekende evenredigheidsconstante.



<del>....</del> '





正こ

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

### IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

This Page Blank (uspto)